

Die Methoxycarbonylgruppe ist ziemlich flach; die mittlere Abweichung der C- und O-Atome durch die LS-Ebene (inklusive C(9)) beträgt 0,014 Å. Diese Ebene steht ungefähr senkrecht zur Benzimidazolebene. Die Wasserstoffatome der C(19)-Methylgruppe sind so angeordnet, dass der Torsionswinkel C(16)–O(18)–C(19)–H(19A) = 180°(2) ist. Bei der Methylgruppe am N(12) ist jedoch der Torsionswinkel C(11)–N(12)–C(14)–H(14A) = 6°(2), wodurch dieses Wasserstoffatom gegen die Keto-Gruppe gerichtet ist (Abstand H(14A) ... O(15) = 2,30(2) Å, C(14) ... O(15) = 2,768(3) Å).

Die Packung der Molekel ist in Fig. 3 dargestellt. Es sind keine ungewöhnlich kurzen intermolekularen Abstände in der Struktur.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] F. Troxler & H. P. Weber, *Helv. 57*, 2356 (1974).
 [2] G. Germain & M. M. Woolfson, *Acta Crystallogr. B 24*, 91–94 (1968).
 [3] P. Coppens & W. C. Hamilton, *Acta Crystallogr. A 26*, 71–83 (1970).

258. Recherches sur la biochimie des champignons inférieurs VIII¹⁾ Synthèse chimique de pigments diquinoniques

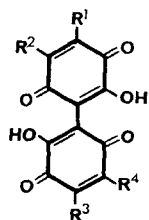
par **Julius Kalamar²⁾**, **Eric Steiner**, **Etienne Charollais** et **Théodore Posternak**

Laboratoires de Chimie Biologique et Organique Spéciale de l'Université de Genève

(29. VIII. 74)

Summary. New simplified syntheses of two natural *p*-diquinonic pigments, phoenicine and oosporeine, have been described. By similar procedures, the syntheses of two other related diquinones have been carried out: 3,3',6,6'-tetrahydroxy-biphenyl-di-*p,p'*-quinone and 3,3',6,6'-tetrahydroxy-4-methyl-biphenyl-di-*p,p'*-quinone. The latter structure had been assigned to pyxiferine, which had been reported to be contained in the lichen *Pyxine coccifera*.

On connaît actuellement une série de pigments fongiens dérivés du biphenyle, qui possèdent une structure, symétrique ou non, de polyhydroxy-diquinones. Leur constitution générale est la suivante:



VII Phoenicine: R¹ = R³ = CH₃; R² = R⁴ = H

XXVI Oosporéine: R¹ = R³ = CH₃; R² = R⁴ = OH

XXV Pyxiférine: R¹ = CH₃; R³ = H; R² = R⁴ = OH (?)

XXIV Tétrahydroxy-biphényldiquinone: R¹ = R³ = H; R² = R⁴ = OH

Diboviquinones: R¹ = –(CH₂–CH=C(CH₃))–CH₂)_x–H

R³ = –(CH₂–CH=C(CH₃))–CH₂)_y–H

R² = R⁴ = OH

symétriques: x = y = 4

asymétriques: x = 3; y = 4

¹⁾ Communications VI et VII: [1].

²⁾ Adresse actuelle: Chaire de Technologie organique, 88037 Bratislava, Tchécoslovaquie.

La *phaenicine* (VII) fut isolée pour la première fois en 1933 par *Friedheim* [2], à partir de milieux de culture de *Penicillium phoeniceum* VAN BEYMA. On a également retrouvé ce pigment chez un autre *Penicillium* (*P. rubrum* GRASBERGER & STOLL) [3]. La constitution du pigment a été établie par *Posternak* [4]; une synthèse totale fut réalisée dans le même laboratoire [5], puis par *Musso et al.* [6].

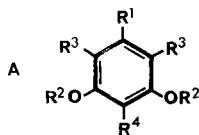
L'*oosporéine* (XXVI) a été découverte par *Kögl* [7] en 1944, dans des cultures d'*Oospora colorans* VAN BEYMA. Depuis, on l'a isolée à partir de nombreux micro-organismes: *Chaetomium aureum* CHIVERS [8], *Acremonium* [9], *Phlebia mellea* OVERHOLTS, *Phlebia albida* FRIES et *Verticillium psalliotae* TRESCHOW [10], et enfin *Beauveria bassiana* (HLX 78) [11]. La structure de l'*oosporéine* a été démontrée par *Kögl* [7], qui a effectué, avec de très mauvais rendements, la transformation de la *phaenicine* en *oosporéine* par l'intermédiaire de quinone-imines. Une note récente [12] indique une possibilité de synthèse par couplage de dérivés lithiés de méthylènedioxy-4,5-*o*-benzoquinones avec un halogénure d'alkyle.

La *pyxiférine* (XXV?) a été signalée en 1963 par *T. R. Seshadri et al.* [13] comme métabolite d'un lichen indien: *Pyxine coccifera*. A notre connaissance, sa synthèse n'a jamais été réalisée et sa structure est encore douteuse. Toutes nos tentatives de nous procurer un échantillon de la substance, ou même le texte de la publication [13b], ont échoué. Les constantes du produit, qui ne sont d'ailleurs pas indiquées dans le résumé des Chem. Abstr. de [13b], nous sont donc inconnues.

Récemment, les *diboviquinones*, symétriques et asymétriques, ont été isolées et caractérisées à partir d'un champignon supérieur: *Boletus (Scillus) bovinus* (LINN EX FR.) KUNTZE [14].

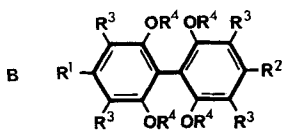
L'étude de la biosynthèse de deux de ces pigments (la *phaenicine* et l'*oosporéine*) [15] nous a conduits à effectuer la synthèse chimique d'un certain nombre de dérivés apparentés. C'est pourquoi nous décrirons, à côté d'une synthèse chimique simplifiée de la *phaenicine* (VII), celles de l'*oosporéine* (XXVI), de la substance XXV,

Schémas des synthèses chimiques des pigments



Dérivés du type A

- I $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^3 = R^4 = H$
- II $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = R^4 = H$
- III $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $R^4 = Li$
- IV $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $R^4 = I$
- VIII $R^1 = CH_3$; $R^2 = R^3 = H$; $R^4 = COOH$
- IX $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $R^4 = COOCH_3$
- X $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $R^4 = COOH$
- XI $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $R^4 = COCl$
- XII $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $R^4 = CONH_2$
- XIII $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = H$; $R^4 = NH_2$
- XIV $R^1 = R^4 = H$; $R^2 = CH_3$; $R^3 = OCH_3$
- XV $R^1 = CH_2Cl$; $R^2 = CH_3$; $R^3 = OCH_3$; $R^4 = H$
- XVI $R^1 = Li$; $R^2 = CH_3$; $R^3 = OCH_3$; $R^4 = H$



- XVII $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = OCH_3$; $R^4 = H$
- XVIII $R^1 = H$; $R^2 = CH_3$; $R^3 = OCH_3$; $R^4 = I$
- XVIIIa $R^1 = R^4 = I$; $R^2 = CH_3$; $R^3 = OCH_3$
- XIX $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = OCH_3$; $R^4 = Li$
- XX $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = OCH_3$; $R^4 = I$

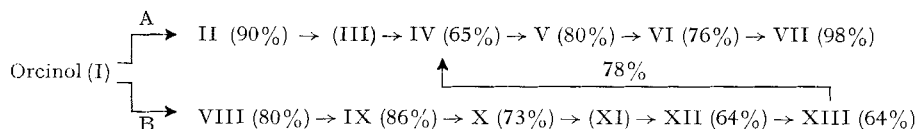
Dérivés du type B

- V $R^1 = R^2 = R^4 = CH_3$; $R^3 = H$
- VI $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = R^4 = H$
- XXI $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = OCH_3$; $R^4 = CH_3$
- XXII $R^1 = R^4 = CH_3$; $R^2 = H$; $R^3 = OCH_3$
- XXIII $R^1 = R^2 = R^4 = CH_3$; $R^3 = OCH_3$
- XXVII $R^1 = R^2 = H$; $R^3 = OAc$; $R^4 = Ac$
- XXVIII $R^1 = CH_3$; $R^2 = H$; $R^3 = OAc$; $R^4 = Ac$
- XXIX $R^1 = R^2 = CH_3$; $R^3 = OAc$; $R^4 = Ac$

ayant la structure attribuée à la pyxiférine, et de la tétrahydroxy-3,3',6,6'-biphényl-di-*p,p'*-quinone (XXIV).

La synthèse de la phœnicine est résumée dans le schéma 1, où l'on distingue deux voies, A et B. La voie A permet d'effectuer une synthèse rapide, avec de bons rendements, en utilisant la lithiation du noyau aromatique au moyen de butyl-lithium.

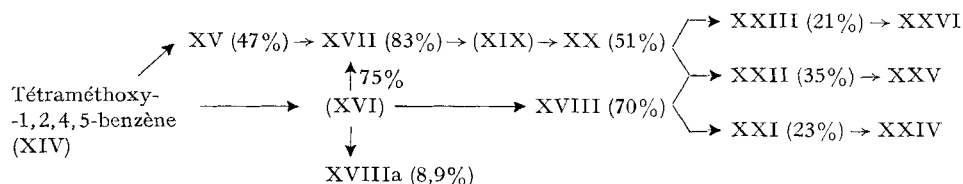
Schéma 1: Synthèse de la phœnicine



Cette réaction s'est avérée spécifique. Dans les deux voies, les substitutions aromatiques ont été choisies de façon à obtenir un seul isomère, ce qui facilite les purifications.

Les synthèses des substances XXIV, XXV et de l'oosporéine (XXVI) ont été effectuées selon le schéma 2, en ne faisant également intervenir à chaque étape qu'un type de substitution prédominant du noyau aromatique.

Schéma 2: Synthèses de l'oosporéine (XXVI), de la tétrahydroxy-3,3',6,6'-methyl-4-biphényl-di-*p,p'*-quinone (XXV) (pyxiférine ?) et de la tétrahydroxy-3,3',6,6'-biphényl-di-*p,p'*-quinone (XXIV)



Partie expérimentale

Méthodes et appareillage. Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur silice HF 254 et les chromatographies préparatives sur silice PF 254 (Merck), avec les solvants suivants: système 1: benzène/acétate d'éthyle/acide acétique 100:10:2; système 2: 1-propanol/1-butanol/ammoniac 2N 6:1:3. Les points de fusion (F.) ne sont pas corrigés (appareil Tottoli). Les spectres de RMN. ont été enregistrés à la température de 35° au moyen des appareils Perkin-Elmer à 60 et 90 MHz, avec le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les spectres UV.-visible ont été enregistrés au moyen d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer 257.

Synthèse de la phœnicine (Schéma 1, voie A). – Di-O-méthylorcine (II). On l'obtient par méthylation au sulfate de méthyle, dans l'acétone, en présence de K₂CO₃ anhydre, selon la méthode utilisée par Musso *et al.* [6] pour la préparation de la nitro-4-di-O-méthylorcine.

Iodo-4-di-O-méthylorcine (IV). 11 g (72,5 mmol) de di-O-méthylorcine sont traités par environ 150 mmol de butyl-lithium fraîchement préparé [15], soit 150 ml d'une solution contenant environ 1 mmol/ml de BuLi dans l'éther, à 0° sous courant d'azote. Après un séjour de 48 h à la chambre froide, l'éther est évaporé sous léger vide; on reprend le résidu (dérivé lithié III) par un peu de tétrahydrofurane (THF) sec et ajoute, goutte à goutte, une solution de 30 g d'iode (120 mmol) dans 60 ml de THF, en refroidissant dans la glace. On porte ensuite à l'ébullition à reflux pendant 15 min, refroidit et évapore le THF sous vide. Le résidu est repris par 100 ml d'eau, l'excès d'iode détruit par une solution environ 1M de NaHSO₃. Le produit est extrait par 3 fois 50 ml d'éther

et le résidu obtenu par évaporation est recristallisé deux fois dans le minimum d'éthanol absolu. On obtient ainsi 13,2 g d'aiguilles incolores de F. 97° (litt. [4]: F. 96–97°), rdt. 65%.

Tétraméthoxy-3,3',5,5'-bitolyle-4,4' (V). On l'obtient par couplage de IV en présence de poudre de cuivre, selon *Posternak et al.* [4]; rdt.: 80%.

Tétrahydroxy-3,3',5,5'-bitolyle-4,4' (VI). Le produit V est déméthylé dans des conditions douces, au moyen du tribromure de bore [16]. – Une solution de 200 mg de V dans 2 ml de chlorure de méthylène anhydre, refroidie à – 80°, est traitée, à l'abri de l'humidité (cage à gants) par 0,5 ml de BBr₃. On laisse le mélange reprendre la température ambiante et, après 2 jours, on évapore à sec et reprend plusieurs fois, avec précaution, par du méthanol sec, puis par 2 ml de NaOH 1N. Le produit VI est précipité par acidification (HCl), filtré, séché et purifié par sublimation sous vide (0,1 Torr) à 190°. On obtient ainsi 124 mg de VI, soit un rendement de 76%. Ses caractéristiques sont identiques à celles données par *Musso et al.* [6].

Phœnicine (VII). On l'obtient par oxydation du produit précédent VI au moyen du nitrosodisulfonate de potassium, selon *Musso et al.* [6]. La phœnicine est caractérisée par ses spectres (IR., RMN. et UV.-visible à différents pH), ainsi que par le dérivé hexa-O-acétylé de sa forme réduite (F. env. 200°).

Synthèse de la phœnicine (Schéma 1, voie B). – *Acide p-orsellinique* (VIII) [17]. On mélange au mortier 15 g d'orcine sublimée et 38 g de K₂CO₃ anhydre. La réaction est effectuée en autoclave, à 210°, sous une pression de 50 atm de CO₂, pendant 14 h. La masse est ensuite reprise par le minimum d'eau chaude, la solution est extraite à l'éther afin d'éliminer l'orcine qui n'a pas réagi, l'acide *p*-orsellinique est précipité par acidification, filtré et lavé à l'eau. Il est ensuite recristallisé dans l'eau et on obtient ainsi 17,2 g (rdt.: 85%) d'acide *p*-orsellinique de F. 172°.

Les préparations des substances suivantes: *di-O-méthyl-p-orsellinate de méthyle* (IX), *acide di-O-méthyl-p-orsellinique* (X), *chlorure de l'acide di-O-méthyl-p-orsellinique* (XI) et *di-O-méthyl-p-orsellinamide* (XII), ont été effectuées suivant les techniques décrites par *Robertson et al.* [18]. Les rendements sont indiqués dans le schéma 1.

Amino-4-di-O-méthylorcine (XIII). 500 mg de di-O-méthyl-*p*-orsellinamide (XII) sont maintenus en suspension pendant 40 h dans 6,1 ml d'une solution d'hypochlorite de sodium environ 0,5N fraîchement préparée. La portion insoluble est filtrée et lavée à l'eau, la phase aqueuse extraite à l'éther. Le résidu de l'évaporation de l'extrait étheré ainsi que le solide filtré sont réunis et sublimés sous vide (0,05 Torr) à 60–70°. L'aminodiméthylorcine XIII sublime; l'amide XII résiduelle est traitée de nouveau par l'hypochlorite et ainsi de suite. Chaque opération permet de récupérer environ 50% d'amide qui n'a pas réagi, le reste est transformé en amine avec un rendement allant jusqu'à 88%. Le rendement total maximum obtenu atteint 63,6%. L'aminodiméthylorcine se conserve bien au congélateur, à l'abri de l'air; F. 64° (lit. [4]: F. 64–65°).

Iodo-4-di-O-méthylorcine (IV). On l'obtient par diazotation de l'amine XIII, puis traitement par KI, selon *Posternak et al.* [4].

Synthèse de l'oosporéine XXVI et des diquinones XXIV et XXV (Schéma 2). – *Tétraméthoxy-1,2,4,5-benzène* (XIV). Ce produit a été préparé par réaction de la benzoquinone avec du méthanol en présence de ZnCl₂, suivie d'une réduction et d'une méthylation [19].

Chlorométhyl-3-tétraméthoxy-1,2,4,5-benzène (XV). La chlorométhylation du produit précédent a été effectuée au moyen du chlorométhyléther en présence d'acide acétique [19]. On fait réagir en tube scellé, pendant 2 h à 110°, 294 mg (1,48 mmol) de tétraméthoxybenzène XIV, 112 mg (1,48 mmol) de chlorométhyléther et 0,9 ml d'acide acétique glacial. Après évaporation du solvant, le mélange repris par du chloroforme est purifié, suivant la quantité, par chromatographie sur couche épaisse de silice ou sur une colonne, en utilisant comme éluant le mélange benzène/acétate d'éthyle/acide acétique 100:10:2. On obtient 171 mg (rdt.: 46,7%) de produit pur; F. 90° (litt. [19]: F. 91–92°).

Tétraméthoxy-2,3,5,6-toluène (XVII). – 1) 250 mg de tétraméthoxybenzène XIV, en solution dans le minimum de THF anhydre, sont lithiés par 1 équivalent de butyl-lithium en solution étherée à température ambiante, pendant 30 min (→ XVI). On ajoute ensuite 1,1 équivalent de CH₃I. Après quelques minutes, on reprend par 1 volume d'eau et on extrait le produit à l'éther.

On le purifie par chromatographie sur couche épaisse de silice (éluant: voir XV). On obtient 200 mg de produit purifié (rdt.: 75%), F. 92°.

2) 1.1 g de chlorure de tétraméthoxy-2,3,5,6-benzyle (XV) en solution dans 150 ml d'éthanol absolu sont hydrogénés à pression ambiante en présence de 600 mg de Pd/C à 10%. En 30 min la quantité théorique d'hydrogène est absorbée. Après évaporation du solvant, on purifie le résidu coloré par chromatographie sur couche épaisse de silice comme précédemment. Après recrystallisation dans l'éthanol, on obtient 720 mg (rdt.: 83,6%), F. 91–92°.

$C_{11}H_{16}O_4$ (212,24) Calc. C 62,25 H 7,60% Tr. C 62,30 H 7,74%

Iodo-3-tétraméthoxy-1,2,4,5-benzène (XVIII) et diiodo-3,6-tétraméthoxy-1,2,4,5-benzène (XVIIIa). – A 3,4 g (17 mmol) de tétraméthoxybenzène XIV, en solution dans le minimum de THF anhydre, on ajoute sous agitation 26 mmol d'une solution éthérée de butyl-lithium ($\rightarrow$ XVI + dérivé dilithié), en évitant que la température ne dépasse 20°. On maintient l'agitation, et après 30 min. on ajoute, goutte à goutte, une solution de 4,3 g (17 mmol) d'iode dans 10 ml de THF anhydre. L'agitation est maintenue pendant 2 h à température ambiante, puis on reprend par de l'eau, détruit l'excès d'iode par une solution de $NaHSO_3$ et extrait à l'éther. L'extrait étheré contient les dérivés mono- et di-iodo, qui sont séparés par chromatographie sur couche épaisse de silice (solvant comme pour XV). Après recrystallisation dans le méthanol, on obtient 3,9 g de *monoiode XVIII*, F. 89°, rdt. 69,7%, et 685 mg de *diiodo XVIIIa*, F. 136°, rdt. 8,9%.

Dérivé monoiodé XVIII:

$C_{10}H_{13}IO_4$ (324,12) Calc. C 37,07 H 4,40 I 38,80% Tr. C 36,95 H 4,27 I 38,65%

Dérivé diiodé XVIIIa:

$C_{10}H_{12}I_2O_4$ (450,01) Calc. C 26,71 H 2,68 I 56,40% Tr. C 26,83 H 2,80 I 56,51%

Iodo-4-tétraméthoxy-2,3,5,6-toluène (XX). D'après le schéma 2, nous pouvons envisager deux possibilités de synthèse:

1) à partir du tétraméthoxytoluène XVII, par réaction de son dérivé lithié XIX avec de l'iode (mêmes modalités que pour la synthèse de XVIII);

2) directement à partir du tétraméthoxybenzène XIV en le traitant, dans les conditions précédemment décrites, par un excès de butyl-lithium, puis par 1 équivalent d'iode, et enfin par un excès d'iodure de méthyle. – On ajoute à une solution de 1,2 g (6,06 mmol) de XIV dans 40 ml de THF anhydre, maintenue à + 5°, sous agitation, une solution de butyl-lithium dans l'éther (26 mmol dans 12 ml). On porte à 25° pendant 15 min puis on ajoute, en maintenant la température à 15°, 1,4 g (5,52 mmol) d'iode en solution dans 5 ml de THF. Immédiatement après, on traite par 3,42 g (24 mmol) d'iodure de méthyle dans 5 ml de THF. Le mélange est agité encore 30 min à 25°, puis repris par 15 ml d'eau et extrait à l'éther. On isole l'iodotétraméthoxytoluène XX par chromatographie sur couche épaisse de silice (solvant comme pour XV). On obtient ainsi, après lavage du produit à l'éther de pétrole et recrystallisation dans le méthanol, 800 mg d'iodotétraméthoxytoluène XX de F. 86–87° (rdt. 39%).

$C_{11}H_{15}IO_4$ (338,14) Calc. C 39,10 H 4,47 I 37,50% Tr. C 39,10 H 4,57 I 37,38%

Octaméthoxy-2,2',3,3',5,5',6,6'-diméthyl-4,4'-biphényle (XXIII, octaméthyl-leuco-oosporéine), octaméthoxy-2,2',3,3',5,5',6,6'-méthyl-4-biphényle (XXII) et octaméthoxy-2,2',3,3',5,5',6,6'-biphényle (XXI). Les deux substances à molécules symétriques, XXI et XXIII, peuvent être préparées par couplage des dérivés iodés correspondants (resp. XVIII et XX) au moyen de poudre de cuivre. Ce même couplage des deux dérivés iodés (mélange équimoléculaire) conduit aux trois dérivés du biphényle, XXI, XXII et XXIII. Le couplage a été effectué sur un mélange homogène du ou des dérivés iodés XVIII et XX avec de la poudre de cuivre. Le tout est recouvert d'une couche d'environ 2 mm de poudre de cuivre et traité en tube scellé, comme indiqué ci-dessous. Le mélange réactionnel est ensuite extrait à l'acétone ou au mélange chloroforme/méthanol 95:5. La purification se fait par chromatographie sur couche épaisse de silice avec le solvant habituel. Certaines impuretés colorées sont éliminées en lavant les produits à l'éther de pétrole. Les conditions respectives pour la synthèse des trois produits sont les suivantes:

Substance XXIII. Employé: iodotétraméthoxytoluène XX 169 mg (0,5 mmol); poudre de cuivre 193 mg (3,04 mmol). La réaction est effectuée à 250° pendant 4 h, puis encore 1 h à 265°. Le produit est recrystallisé dans le méthanol. Rdt. 20 mg (19%); F. 177,5°.

$C_{22}H_{30}O_8$ (422,48) Calc. C 62,25 H 7,17% Tr. C 62,65 H 7,18%

Substance XXI. Employé: iodotétraméthoxybenzène XVIII 648 mg (2 mmol); poudre de cuivre 782 mg (6,16 mmol). La réaction est effectuée à 250° pendant 2 h, puis encore 3 h à 260°. Le produit est recristallisé dans le méthanol. Rdt. 235 mg (60%); F. 169°.

$C_{20}H_{26}O_8$ (394,42) Calc. C 60,90 H 6,65% Tr. C 61,11 H 6,71%

Substance XXII. Ce produit s'obtient accompagné des deux précédents. On a utilisé: iodo-tétraméthoxytoluène XX 613 mg (1,81 mmol); iodotétraméthoxybenzène XVIII 600 mg (1,85 mmol); poudre de cuivre 4 g (63 mmol). La réaction est effectuée à 200° pendant 5 h. Chaque fraction est recristallisée dans le méthanol. Obtenu: XXIII 138 mg (20,6%), F. 177°; XXI 163 mg (27,7%), F. 169°; octaméthoxy-leucopyxiférine (XXII) 248 mg (35%), F. 148°.

XXII: $C_{21}H_{28}O_8$ (408,45) Calc. C 61,75 H 6,91% Tr. C 61,76 H 6,84%

Oosporéine (XXVI) et diquinones XXIV et XXV. Les trois pigments ont été préparés par traitement au tribromure de bore [17] de leurs dérivés «leuco» octaméthylés. L'oxydation du polyphénol en quinone se fait spontanément en milieu légèrement alcalin. Seule la quinone a pu être isolée. – 50 mg du dérivé méthylé en solution dans 1 ml de chlorure de méthylène anhydre sont traités, à l'abri de l'humidité (cage à gants), par 2 ml d'une solution à 20% (en vol.) de BBr_3 dans le CH_2Cl_2 . On laisse le mélange réagir pendant 2 jours à température ambiante, évapore à sec, puis reprend avec précaution plusieurs fois par du méthanol anhydre. On reprend par un peu d'eau, neutralise avec NaOH 1N, ajoute quelques ml de tampon phosphate 0,1N de pH 8 et fait passer un courant d'air dans la solution pendant quelques minutes. Par acidification (HCl), la diquinone précipite. Elle est filtrée, puis recristallisée deux fois dans le dioxanne.

Ces quinones ont été caractérisées au moyen de produits d'acétylation réductrice obtenus par traitement par l'anhydride acétique en présence de poudre de Zn et de pyridine [4b].

Diquinone XXIV

$C_{12}H_6O_8$ (278,17) Calc. C 51,81 H 2,17% Tr. C 51,98 H 2,21%

Octa-acétoxy-2,2',3,3',5,5',6,6'-biphényle (XXVII). F. 258°.

$C_{28}H_{26}O_{16}$ (618,51) Calc. C 54,37 H 4,24% Tr. C 54,46 H 4,39%

Diquinone XXV (pyxiférine ?)

$C_{13}H_8O_8$ (292,20) Calc. C 53,44 H 2,76% Tr. C 53,28 H 3,37%

Octa-acétoxy-2,2',3,3',5,5',6,6'-méthyl-4-biphényle (XXVIII) F. 204–205°.

$C_{29}H_{28}O_{16}$ (632,54) Calc. C 55,07 H 4,46% Tr. C 55,18 H 4,61%

L'oosporéine synthétique et son leuco-dérivé acétylé XXIX possèdent les mêmes caractéristiques (F., IR. et RMN.) que le produit naturel et son dérivé.

Données spectroscopiques. – *Spectres UV/VIS.* Les polyhydroxy-diquinones étudiées ont des propriétés acides. La phœnicine (diphénol) se comporte comme un acide bibasique dont les pK ont été déterminés par titration et calculés par la méthode des moindres carrés à l'aide de l'ordinateur CDC 3800 et du programme MALIK du Centre Cantonal d'Informatique de l'Université de Genève. Nous avons trouvé ainsi $pK_1 = 4,05 \pm 0,13^3$ et $pK_2 = 7,71 \pm 0,15^3$ (litt.: 3,95 et 7,30 par titration, 3,85 et 7,18 par spectroscopie [20]).

Dans le cas des trois autres pigments, qui sont des tétraphénols, la détermination des pK par titration est beaucoup plus complexe, en raison de la présence de 4 groupes acides dont certains semblent être de pK peu différents.

Le tableau 1 indique les λ_{max} et ϵ_{max} , en fonction du pH, des 4 pigments. Environ 10 mg de substance, dissous dans 10 ml de méthanol, ont été dilués 100 fois et 10 fois (pour les mesures respectives dans l'UV/VIS.) au moyen des solutions tampons suivantes: KCl 0,1M/HCl 0,1M (pH 1 et 2); acide citrique 0,1M/ Na_2HPO_4 0,1M (pH 3 et 4); Na_2HPO_4 0,1M/ NaH_2PO_4 0,1M (pH 5 à 9); Na_2HPO_4 0,1M/ Na_3PO_4 0,1M (pH 10 à 12). A l'instar des spectres des benzoquinones [21], les spectres des 4 pigments diquinoniques comportent 3 bandes d'absorption, 1), 2) et 3), dont la troisième est dans le visible. Dans le cas de la phœnicine, la bande 2), dont le ϵ_{max} est le plus fort, est pratiquement indépendante du pH. Les λ_{max} de 1) augmentent avec le pH; ses ϵ_{max}

³⁾ $\pm$ Erreur standard.

augmentent également jusqu'à pH 8–9, pour décroître ensuite. Nous nous sommes assurés que dans nos conditions d'expérience, le pigment est stable aux pH 9–12.

En ce qui concerne les trois pigments tétraphénoliques, leurs spectres respectifs se modifient de la même manière avec le pH. Le $\lambda_{\max}$ de la bande 2) augmente régulièrement avec le pH jusqu'à pH 10; son $\epsilon_{\max}$ également, sauf à pH 5 à 8 où il passe par un minimum. La bande 1) est

Tableau 1. *Maxima d'absorption UV.-visible (λ en nm) de la phoenicine, de l'oosporéine, de la tétrahydroxy-3,3',6,6'-méthyl-4-biphényl-di-p,p'-quinone (pyxiférine?) et de la tétrahydroxy-3,3',6,6'-biphényl-di-p,p'-quinone*

pH	P h o e n i c i n e						O o s p o r é i n e					
	λ_1	ϵ_1	λ_2	ϵ_2	λ_3	ϵ_3	λ_1	ϵ_1	λ_2	ϵ_2	λ_3	ϵ_3
1	207	14000	270	29600	404	1800	207 (220)	18300 (16800)	290	31500	455	640
2	208	13200	270	28200	410	1750	209 (225)	22900	292	32800	485	720
3	225	11000	270	25500	480	1970	---	---	294	32900	503	1190
4	216	20000	269	24500	492	2490	227-243	12900	294	32200	512	1330
5	217	24400	270	25200	498	2820	211 (242)	30400 (15100)	300	27000	526	1650
6	220	30400	272	22200	516	3400	213 (243)	32600 (14500)	306	29300	530	1620
7	221	31800	273	21100	522	3670	215 (244)	38600 (17400)	321	29300	540	1190
8	221	33200	273	21700	522	2780	217 (245)	36100 (15200)	328	37000	540	810
9	221	33000	273	21400	522	3670	218 (242)	38300 (16800)	328	40300	540	620
10	221	32500	273	21200	522	3750	218 (241)	38300 (17400)	330	42000	540-50	490
11	224	28200	273	20000	522	3700	219 (243)	38300 (14000)	330	38000	542	400
12	227	26000	273	21800	522	3670	222 (242)	28400 (17100)	330	42300	542	460
Tétrahydroxy-3,6,3',6'-méthyl-4-biphényl-diquinone							Tétrahydroxy-3,6,3',6'-biphényl-diquinone					
1	207 (222)	14600 (12800)	287	31200	430	640	207 (225)	14000 (11200)	236	33600	430	760
2	208 (230)	19500 (9900)	289	29700	480	820	208	20500	287	31700	482	1020
3	230 (242)	9600 (9900)	291	27100	500	1250	225	8400	290	25800	498	1370
4	210 (243)	27100 (11400)	295	26400	506	1520	208 (245)	28300 (10600)	294	25500	502	1700
5	211 (244)	32650 (13100)	301	27100	515	1550	210 (245)	30700 (10900)	302 (330)	24800 (14200)	506	1650
6	212 (245)	33500 (12200)	314 (327)	27000 (22700)	525	1330	211 (246)	31300 (10600)	315 (328)	27700 (24800)	510	1210
7	215 (246)	35600 (14600)	321	35600	530	1000	214 (248)	30800 (10000)	320	34400	520	830
8	215 (245)	36000 (13400)	325	28700	534	670	214 (245)	32200 (10900)	324	39200	530	590
9	215 (243)	36900 (13600)	325	41300	535	550	214 (245)	32100 (10500)	322	40000	530	590
10	217 (244)	33800 (13100)	326	41000	545	470	216 (245)	31600 (11400)	323	41300	530	530
11	221 (243)	27300 (13700)	326	41100	540	470	220 (242)	23500 (11500)	323	41300	530	500
12	225 (244)	20700 (13400)	326	41400	540	440	225 (245)	16500 (11200)	324	41300	525	440

Tableau 2. Déplacements chimiques δ (en ppm) des pigments et des dérivés de l'orcinol et du tétrahydroxybitolyle

No du prod.	Dérivés de l'orcinol et substances apparentées									
	Position et nature des substituants					Solvant b)	CH ₃	H _{ar.}	OH ou OCH ₃ ou OCOCH ₃	Autres substituants
	1	3-5	2	4	6					
I	CH ₃	OH	-	-	-	DMSO d ₆	2,12	5,99-6,00	8,85	
XI _a)	CH ₃	OH	CHO	-	-	DMSO d ₆	2,48	6,23-6,28	10,73-12,18	CHO 10,15
III _a)	CH ₃	OH	COOH	-	-	DMSO d ₆	2,44	6,24	-	COOH -
	CH ₃	OH	COOH	Br	Br	DMSO d ₆	2,55	-	11,0	COOH -
	CH ₃	OH	COOC ₂ H ₅	Br	Br	DMSO d ₆	2,32	-	10,22	CH ₂ CH ₃ 4,31-1,30
VIII	CH ₃	OH	-	COOH	-	DMSO d ₆	2,20	6,20	9,08	COOH -
IV _a)	CH ₃	OH	OH	-	-	DMSO d ₆	2,06	6,11	7,35-8,44-8,83	
	CH ₃	OH	OH	-	CHO	DMSO d ₆	2,36	6,20	-	CHO 10,02
V _a)	CH ₃	OH	OH	-	OH	DMSO d ₆	2,01	6,27	7,40	
VI _a)	CH ₃	OH	OH	-	COOH	CD ₃ OD	2,42	6,18	Dépl. CD ₃ OH	COOH Dépl.
II	CH ₃	OCH ₃	-	-	-	CDCl ₃	2,33	6,44	3,80	
						CCl ₄	2,13	6,35	3,36	
IV	CH ₃	OCH ₃	-	I	-	CDCl ₃	2,33	6,31	3,83	
						CCl ₄	2,31	6,21	3,82	
XIII	CH ₃	OCH ₃	-	NH ₂	-	CDCl ₃	2,30	6,40	3,84	NH ₂ -
						DMSO d ₆	1,86	6,33	3,70	NH ₂ -
X	CH ₃	OCH ₃	-	COOH	-	CDCl ₃	2,35	6,39	3,84	COOH 9,75
IX	CH ₃	OCH ₃	-	COOCH ₃	-	CDCl ₃	2,33	6,35	3,86	COOCH ₃ 3,78
XII	CH ₃	OCH ₃	-	CONH ₂	-	CDCl ₃	2,33	6,37	3,79	CONH ₂ -
VII _a)	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	-	-	CDCl ₃	2,23	6,26-6,30	3,72-3,81	
VIII _a)	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	-	CHO	CDCl ₃	2,54	6,39	3,71-3,90-3,94	CHO 10,45
IX _a)	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	-	COOH	DMSO d ₆	2,21	6,70	3,64-3,85	COOH -
XVII	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	-	OCH ₃	CDCl ₃	2,18	6,40	3,71-3,81	
XX	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	I	OCH ₃	CCl ₄	2,13		3,80	
XIV	-	OCH ₃	OCH ₃	-	OCH ₃	CDCl ₃		6,56	3,82	
XVIII	-	OCH ₃	OCH ₃	I	OCH ₃	CDCl ₃		6,62	3,76-3,85	
XV	CH ₂ Cl	OCH ₃	OCH ₃	-	OCH ₃	CCl ₄		6,49	3,40-3,82	CH ₂ Cl 4,65
Dérivés du tétrahydroxybitolyle (tétrahydroxy-2,6,2',6'-diméthyl-4,4'-biphényle) et pigments										
	4	4'	2-6-2'-6'	3-3'	5-5'					
VI	CH ₃	CH ₃	OH	-	-	DMSO d ₆	2,12	6,12	8,23	
XIII _a)	CH ₃	CH ₃	OH	COOH	-	CD ₃ OD	2,59	6,45	Dépl. CD ₃ OH	COOH Dépl.
V	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	-	-	CDCl ₃	2,35	6,30	3,59	
XXIII	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CDCl ₃	2,20	-	3,59-3,78	
XXII	CH ₃	-	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CDCl ₃	2,20	6,57	3,58-3,78-3,82	
XXI	-	-	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CDCl ₃	-	6,63	3,65-3,87	
	CH ₃	CH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	-	DMSO d ₆		7,13	CH ₃ + OCOCH ₃ : 1,92-1,97-2,18-2,30	
	CH ₃	CH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	CDCl ₃	2,09	-	2,06-2,31	
	CH ₃	-	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	CDCl ₃	2,02	7,38	2,10-2,25-2,30	
	-	-	OCOCH ₃	OCOCH ₃	OCOCH ₃	CDCl ₃	-	7,39	2,09-2,28	
VII	Phoenicine					DMSO d ₆	1,98-2,00	6,53-6,60	9,60	
XXVI	Oosporéine					DMSO d ₆	1,84	-	8,00	
XXV	Tétrahydroxy-3,3',6,6'-méthyl-4-biphényl-di- <i>p,p'</i> -quinone					DMSO d ₆	1,83	5,90	-	
XXIV	Tétrahydroxy-3,3',6,6'-biphényl-di- <i>p,p'</i> -quinone					DMSO d ₆	-	5,91	8,30	
	Dihydroxy-3,6- <i>p</i> -toluquinone					DMSO d ₆	1,83	5,93	-	

a) Substances dont la préparation est décrite dans [15]

b) DMSO d₆ = (CD₃)₂SO

en réalité une double bande dont la plus intense est de $\lambda_{\max}$ moins élevé que l'autre; les deux bandes se confondent sauf pour XXV et présentent un $\epsilon_{\min}$ vers pH 3. La bande 3) (visible) a un $\epsilon_{\max}$ plus faible que dans le cas de la phœnicine. Cet $\epsilon_{\max}$ diminue à partir de pH 8, ce qui est dû ici à une destruction des pigments en milieu basique.

Spectres de RMN. Le tableau 2 indique les déplacements chimiques δ de diverses substances, préparées au cours de ce travail et du suivant [15]. Leur mesure avait principalement pour but la caractérisation des composés. Les spectres sont relativement simples, car toutes les résonances consistent en singulets, vu l'absence de protons vicinaux et de couplage à longue distance dans nos conditions instrumentales. D'après une règle classique, le δ d'un proton aromatique est augmenté (déplacement paramagnétique) par la présence d'un substituant électro-attracteur, et au contraire diminué (déplacement diamagnétique) par celle d'un groupement électro-donneur. Dans les deux cas, on observe que le déplacement dépend de la manière suivante de la position du substituant: ortho > para > méta. Cette règle se trouve parfois en défaut dans le tableau 2 où, par exemple, l'introduction d'un groupe OH dans le trihydroxy-2,3,5-toluène ou d'un groupe OCH₃ dans le triméthoxy-2,3,5-toluène produit un déplacement paramagnétique et non diamagnétique⁴⁾ 5). D'après nos mesures, le δ du groupe méthyle aromatique augmente régulièrement par l'introduction d'un groupe électro-donneur, produisant par effet M une charge négative sur le carbone aromatique lié à ce CH₃; ce δ diminue par contre lorsque le substituant produit sur le même carbone une charge positive.

Les micro-analyses ont été effectuées par M. le Dr K. Eder, Ecole de Chimie, Genève.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] E. Charollais, S. Fliszar & Th. Posternak, Arch. Sci. Genève 16, 474 (1963); S. Fliszar, Thèse N° 1377 (1965), Université de Genève; E. Charollais & Th. Posternak, C. R. Séances SPHN Genève, N.S. 5, 138 (1970).
- [2] E. A. H. Friedheim, C. R. Séances Soc. Biol. 112, 1030 (1933).
- [3] Th. Posternak, C. R. Séances SPHN Genève 56, 28 (1939).
- [4] a) Th. Posternak, C. R. Séances SPHN Genève 55, 63 (1938); b) *idem*, Helv. 21, 1326 (1937).
- [5] Th. Posternak, H. W. Ruelius & J. Tcherniak, Helv. 26, 2031 (1943).
- [6] H. Musso & H. Beeken, Chem. Ber. 92, 1416 (1959).
- [7] F. Kögl & G. C. van Wessem, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 63, 5 (1944).
- [8] G. Lloyd, A. Robertson, G. B. Sankey & W. B. Whalley, J. chem. Soc. 1955, 2163; A. J. Birch & R. I. Fryer, Austral. J. Chemistry 22, 1319 (1967).
- [9] P. V. Divekar, R. H. Haskins & L. C. Vining, Canad. J. Chemistry 37, 2097 (1959).
- [10] H. Takeshita & M. Anchel, Science 147, 152 (1965).
- [11] S. El Basyouni & L. C. Vining, Canad. J. Biochemistry 44, 557 (1966).
- [12] F. Dallacker, Z. Damo & G. Löhnert, Angew. Chem., Int. Ed. 10, 281 (1971).
- [13] a) S. Neelakantan, 'Advancing Frontiers in the Biochemistry of Natural Products', Hindustani Publ. Corp., Delhi 1965. b) K. Chandrasenan, S. Neelakantan & T. R. Seshadri, Bull. nat. Inst. Sci. India 28, 92 (1967); Chem. Abstr. 66, 26145p (1967).
- [14] P. C. Beaumont & R. L. Edwards, J. chem. Soc. (C) 1971, 2582.
- [15] E. Steiner, J. Kalamar, E. Charollais & Th. Posternak, Helv. 57, 2377 (1974).
- [16] J. F. W. McOmie, M. L. Watts & D. E. West, Tetrahedron 24, 2289 (1968).
- [17] A. S. Lindsey & H. Jeskey, Chem. Reviews 57, 583 (1957).
- [18] A. Robertson & R. Robinson, J. chem. Soc. 1927, 2199.
- [19] F. Bennington, R. D. Morin & L. C. Clark, J. org. Chemistry 20, 106 (1955).
- [20] H. Musso & H. G. Matthies, Chem. Ber. 94, 356 (1961).
- [21] R. A. Morton, 'Biochemistry of Quinones', Acad. Press, 1965, p. 28; W. Flaig, J. C. Salfeld & E. Baume, Liebigs Ann. Chem. 618, 117 (1958); H. Musso & D. Borman, Chem. Ber. 98, 2274 (1965).

⁴⁾ Les comparaisons ont été effectuées bien entendu dans les mêmes solvants.

⁵⁾ Il faut faire remarquer que les substances considérées sont fortement substituées et peuvent être le siège d'effets complexes.